

Dabigatran etexilát – nový perspektivní hráč na poli antitrombotik

Jan Bultas, Debora Karetová

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha

Dabigatran-etexilát je přímým reverzibilním inhibitorem trombinu. Jeho předností je spolehlivý antikoagulační účinek bez nutnosti monitorování, možnost podávat jednou až dvakrát denně v perorální formě a nízké riziko lékových interakcí. V klinických studiích (RE-NOVATE, RE-MODEL či RE-COVER) se osvědčil v profylaxi a v léčbě tromboembolických komplikací v perioperačním období a v prevenci systémové embolizace při fibrilaci síní (studie RE-LY). Zejména v poslední indikaci byl dabigatran v dávce 300 mg denně účinnější ve srovnání s warfarinem (o třetinu poklesl výskyt tromboembolických komplikací) a léčba byla zatížena menším výskytem život ohrožujícím krvácením i hemoragických mozkových příhod.

Klíčová slova: dabigatran-etexilát, nová antikoagulancia, fibrilace síní, flebotrombóza.

Dabigatran etexilate – a new promising antithrombotic agent

Dabigatran etexilate is a direct reversible thrombin inhibitor. Its advantages include effective anticoagulation without the need for monitoring, possibility to be administered orally once or twice daily and low risk of drug interactions. In clinical studies (Re-NOVATE, RE-MODEL or RE-COVER), it has proved effective in the prophylaxis and treatment of thromboembolic complications in the perioperative period and in the prevention of systemic embolization during atrial fibrillation (the RE-LY study). In the latter indication, in particular, dabigatran at a dose of 300 mg daily was more effective than warfarin (the occurrence of thromboembolic complications decreased by a third) and the treatment was associated with a lower occurrence of life-threatening haemorrhage as well as haemorrhagic stroke.

Key words: dabigatran etexilate, new anticoagulants, atrial fibrillation, phlebothrombosis.

Interv Akut Kardiolog 2010; 9(1): 27–31

Prvé desetiletí jednadvacátého století v oblasti kardiovaskulární farmakologie je ve znamení nových antitrombotik. Zejména ve skupině antikoagulancií jsme svědky nástupu řady nových perorálně působících léků, zejména přímých inhibitorů trombinu – **gatránů** či inhibitorů faktoru Xa – **xabanů** (obrázek 1). Tento článek je věnován dabigatran-etexilátu, který je, díky příznivým výsledkům recentních klinických studií, z klinického hlediska velmi zajímavý.

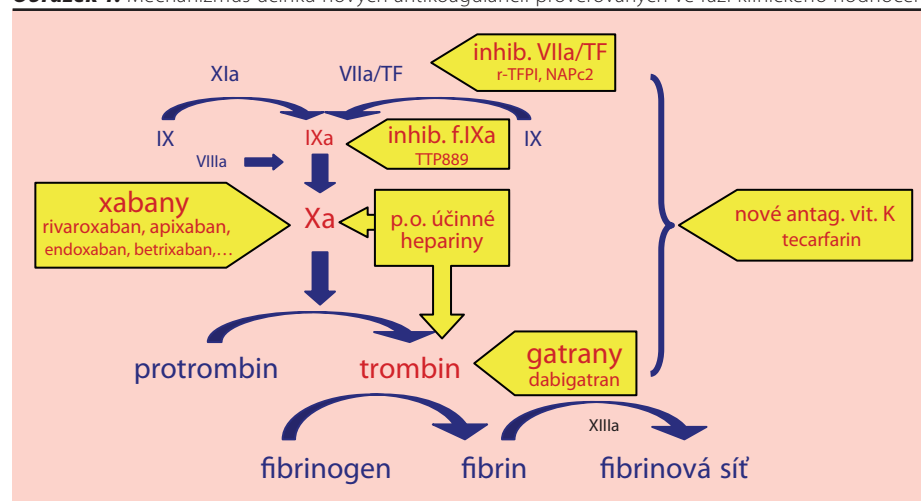
Podívejme se nejprve na důvody, proč do nových antikoagulancií vkládáme tolik naděje. Existují významné problémy, se kterými se při užívání stávajících antikoagulancií potýkáme. Zmiňme donedávna jediné perorálně dostupné antikoagulans – warfarin. Uvedme jen jeho úzké terapeutické okno, velkou interindividuální variabilitu léčebné odpovědi při polymorfismu cílového enzymu – vitamin K reduktázy či při polymorfismu biodegradace warfarinu izoenzymem CYP2C9, významné lékové interakce nebo závislost efektu léčby na příjmu vitaminu K v potravě, tedy variabilitu intraindividuální odpovědi. Tyto nestandardní farmakokinetické vlastnosti antivitaminů K vedou ke kolísání efektu a k častému vybočení z léčebného rozmezí, klinické studie dokumen-

tují, že jen po 60–70 % léčebného období je dosaženo optimálního účinku. Nemocný je pak ohrožen buď trombotickou či krvácivou komplikací. Obdobně nevýhodou nepřímých inhibitorů trombinu či faktoru Xa (heparinů či pentasacharidů) je nutnost parenterální aplikace a neschopnost inaktivace trombinu vázaného v trombu. Z těchto důvodů netrpělivě očekáváme nová, spolehlivější antitrombotika, která tyto rozdíly v intra- i interindividuálním účinku nemají a navíc mají výhodu perorální aplikace.

Charakteristika dabigatranu Farmakodynamické vlastnosti

Dabigatran je **přímý reverzibilní inhibitor působení trombinu**, klíčového faktoru hemokoagulační kaskády. Úlohou hemokoagulace je vytvoření stabilní fibrinové zátky, uzlovým bodem je aktivace proteázy **trombinu** katalyzujícího polymerizaci fibrinogenu na fibrinovou síť. V iniciačních stádiích je důležité uvolnění tkáňového faktoru z poškozené tkáně, který v komplexu s faktorem VIIa iniciuje aktivaci malého množství trombinu. Tento krok, tj. uvolněný trombin,

Obrázek 1. Mechanismus účinku nových antikoagulancií prověřovaných ve fázi klinického hodnocení



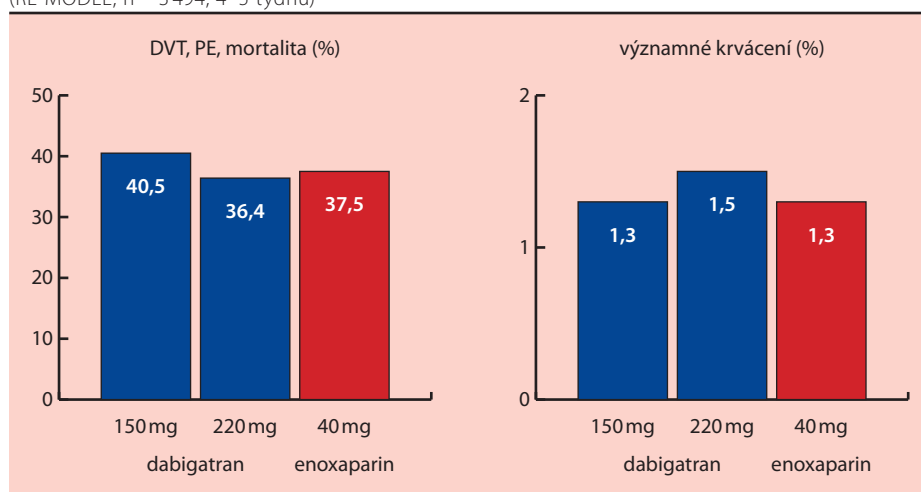
pak nastartuje vnitřní cestu koagulační kaskády, tj. aktivuje již samostatně další faktory koagulace a celý děj se rozbíhá již nezávisle na prvotním podnětu. Rovnováha systému je hlídána účinným regulačním systémem: antitrombinem, který nadbytek trombinu inhibuje. Inhibice trombinu je cílovým krokem řady užívaných antikoagulancií (heparin, nízkomolekulární hepariny, hirudiny i antivitaminy K). Výlučné postavení trombinu je též v tom, že trombin není pouze rozhodujícím faktorem hemokoagulace, ale jeho uvolnění též stimuluje destičkovou hemostázu, aktivuje trombomodulin kontrolující fibrinolýzu a spouští antikoagulační kaskádu proteinů C a S.

Přímé inhibitory trombinu, jako je dabigatran, se selektivně váží na katalytické místo trombinu a k jejich působení, na rozdíl od nepřímých inhibitorů (např. heparinů), není potřeba antitrombin. Díky tomu, na rozdíl od nepřímých inhibitorů, může dabigatran inhibovat trombin vázaný ve fibrinové síti a nevzniká tak riziko rebound-fenoménu po uvolnění aktivního trombinu po rozpadu trombu. Dabigatran inhibuje nejen konverzi fibrinogenu na fibrin, ale též aktivaci trombocytů a trombomodulinu (1). Inhibice trombinu je dobře predikovatelná a léčba nevyžaduje monitorování antikoagulační aktivity. **Spolehlivost účinku**, bez rizika navození **prokoagulačního efektu**, je významnou předností dabigatranu. Společnou nevýhodou přímých inhibitorů trombinu i inhibitorů faktoru Xa je **neznalost antidota**.

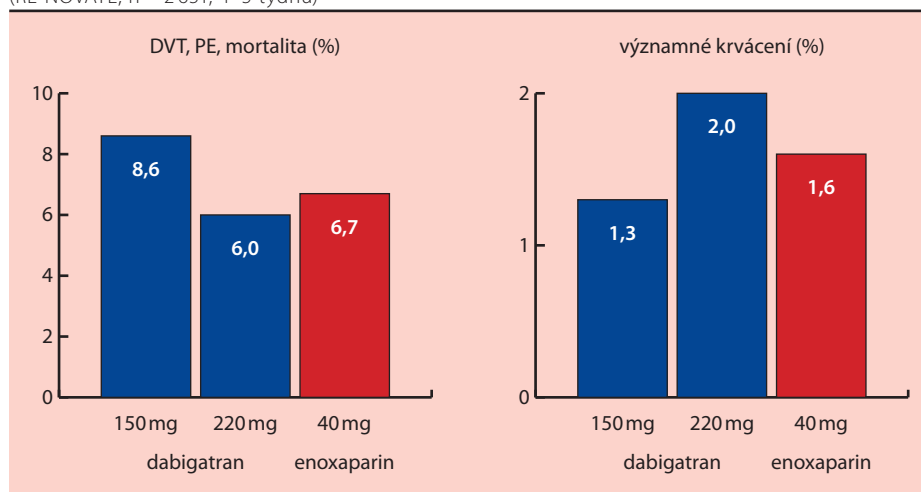
Farmakokinetické vlastnosti, bioeliminace a lékové interakce

Dabigatran je podáván jako proléčivo – dabigatran-etexilát, který je po resorpci rychle hydrolyzován na účinný metabolit. Po perorálním podání se dabigatran-etexilát vstřebává, jeho biologická dostupnost je však nízká, kolem 6%. Jedním z důvodů nízké dostupnosti je aktivita transmembranózního transportního systému – **glykoproteinu P** (P-gp) – eliminujícího lék již na úrovni enterocyty. Antikoagulační účinek se objevuje velmi rychle ($t_{\max}$ je 1–3 hod) a přetrvává po dobu 24 hodin ($t_{1/2}$ je 12–17 hod). **Rychlý nástup účinku** a možnost **perorálního podávání v jedné denní dávce** je další významnou výhodou. **Bioeliminace** je zajištěna **renální cestou**, z více než 80% je vyloučen v nezměněné podobě ledvinami. Výhradně renální eliminace je důvodem nutnosti redukce dávky při renální nedostatečnosti a kontraindikace užití při renálním selhání. Eliminace dabigatranu tubulárním systémem je rovněž pod kontrolou glykopro-

Obrázek 2. Účinnost a bezpečnost dabigatranu v indikaci prevence TEN po operaci kolene (RE-MODEL, n = 3 494, 4–5 týdnů)



Obrázek 3. Účinnost a bezpečnost dabigatranu v indikaci prevence TEN po operaci kyčle (RE-NOVATE, n = 2 651, 4–5 týdnů)



teinu P. Proto při kombinaci se silnými **inhibitory P-gp** – amiodaronem, verapamilem, chinidinem či azolovými antiomykoly – je nutná redukce dávky; zvyšuje se biologická dostupnost a prodloužuje se bioeliminace. Amiodaron zvýší expozici dabigatranu asi o 60%, současné podání verapamilu expozici více než zdvojnásobí. Při kombinaci se slabšími inhibitory (např. se spiro-laktonem, klaritromycinem či flavonoidy z citrusů) je potřeba opatrnost. Redukce dávky není zpravidla potřeba, musíme však počítat s prodloužením účinku dabigatranu. Dále je důležité, že glykoprotein P je polymorfním proteinem a u čtvrtiny populace je jeho aktivita výrazně nižší. Farmakokinetika dabigatranu u této podskupiny populace není popsána, vyšší expozice léčivem je však pravděpodobná. Při interakci dabigatranu s **induktory P-gp** (s třezalkou, dexametasonem, fenobarbitalem, klotrimazolem, morfinem či rifampicinem) je možno očekávat naopak oslabení účinku při snížení expozice. Výhodou je, že dabigatran není metabolizován isoenzymy cytochromového systému ani trans-

ferázami, proto nehrozí interakce v této oblasti. **Výsledné riziko lékových a potravinových interakcí je tak relativně malé**, větší praktický význam má pouze interakce s **amiodaronem** a s **verapamilem** pro jejich častou komedikaci u fibrilace síní (2).

Efekt dabigatranu v klíčových terapeutických indikacích

Hlavními indikacemi antikoagulancií jsou profylaxe trombembolických příhod v perioperačním období, zejména při výkonech na nosných kloubech, profylaxe recidivy trombotické či trombembolické příhody (tj. zejména sekundární prevence po flebotrombóze), profylaxe trombembolické mozkové příhody při fibrilaci či flutteru síní, léčba flebotrombózy, léčba plicní embolie, léčba akutních koronárních příhod (tj. prevence progresu trombu), profylaxe trombotických komplikací spojených s katetrizačními výkony (zejména s koronární intervencí), prevence trombotických a trombembolických komplikací po implantaci cizorodého materiálu

do organismu (tj. zejména chlopenních náhrad) a konečně prevence srážení krve při mimotělní cirkulaci. Účinek dabigatranu byl úspěšně prověřen dvojitě slepými studiemi v nejvýznamnějších indikacích a v řadě dalších klinické hodnocení probíhá.

Účinek v profylaxi trombotických komplikací v rámci výkonů na nosných kloubech

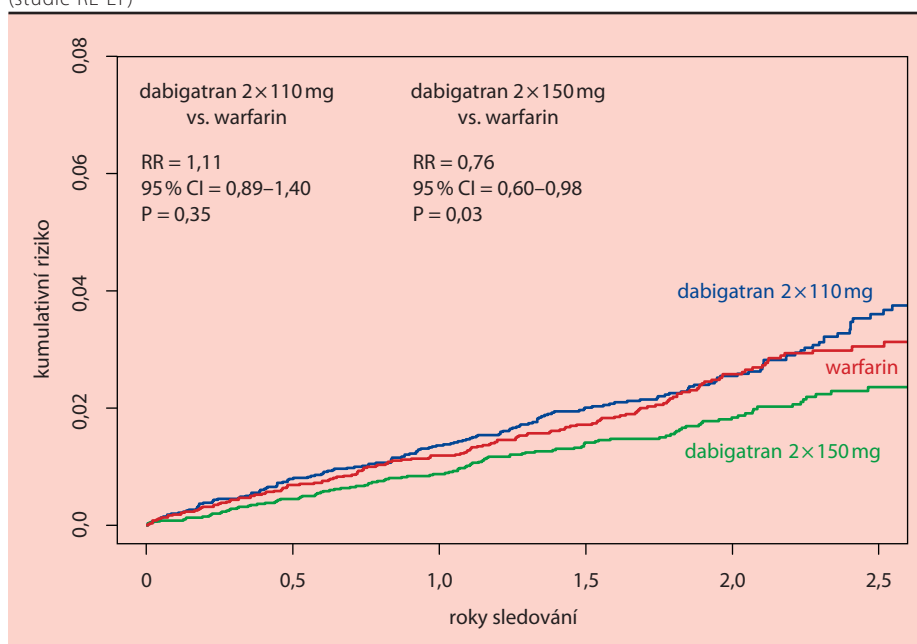
Účinnost a bezpečnost dabigatranu byla prověřena v indikaci prevence TEN po operaci **kyčle** vůči nízkomolekulárnímu heparinu ve studii RE-NOVATE (n = 2 651, aplikace 4–5 týdnů) a po operaci **kolene** ve studii RE-MODEL (n = 1 542, podávání 4–5 týdnů) v dávce 220 mg a 150 mg denně (3, 4). Výskyt kombinovaného ukazatele – flebotrombózy, plicní embolie a celkové mortality se v jednotlivých větvích v obou indikacích nelišil (obrázky 2, 3). Meta-analýza studií s dabigatranem porovnávaným s enoxaparinem při ortopedických operacích neukázala významný rozdíl mezi enoxaparinem a dabigatranem při posuzování účinnosti i bezpečnosti (5). V indikaci prevence TEN při zákrocích na nosných kloubech je dabigatran etexilát schválen ke klinickému užití.

Účinek v profylaxi mozkových příhod či systémové embolizace při fibrilaci síní

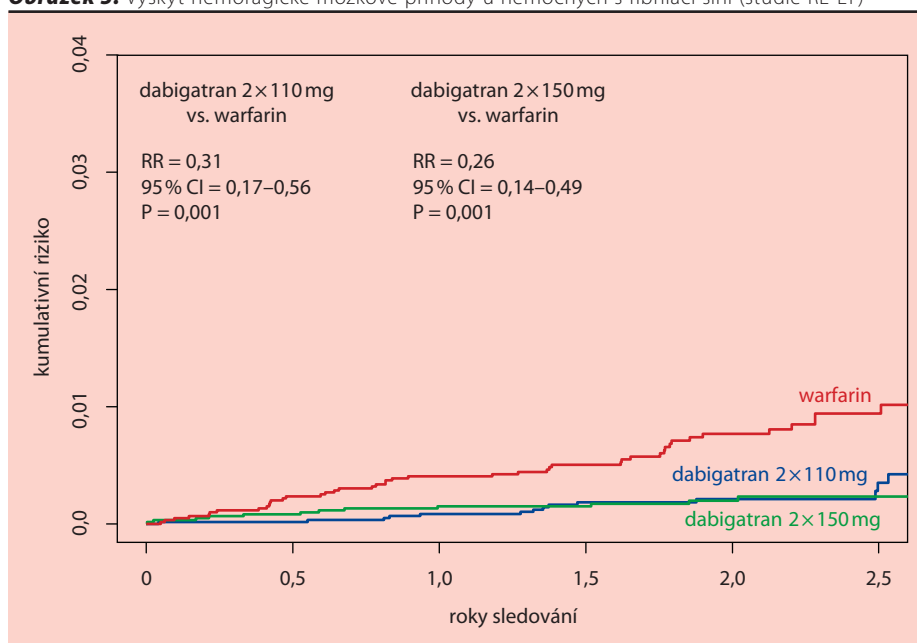
Nejčastější indikací antikoagulancií, konkrétně warfarinu, je profylaxe embolizační mozkové příhody u nemocných s fibrilací či flutterem síní. Též v této indikaci byla hodnocena účinnost a bezpečnost dabigatranu ve studii RE-LY (n = 18 113, medián léčby 2 roky) (6). V porovnání s warfarinem byly testovány dávky 110 mg nebo 150 mg dvakrát denně. Primární ukazatel – výskyt iktu či systémové embolizace – měl roční incidenci při léčbě warfarinem 1,69 %, při denní dávce 220 mg 1,53 % (RR 0,91, CI 0,74–1,11, NS) a při denní dávce 300 mg 1,11 % (RR 0,66, CI 0,53–0,82, P < 0,001 pro superioritu) (obrázek 5). Významné krvácení bylo při dávce dabigatranu 220 mg denně o 20 % nižší (P < 0,03) a život ohrožující krvácení dokonce pokleslo o třetinu. Život ohrožující krvácení pokleslo významně (o 19 %) též při vyšší dávce dabigatranu. Rovněž tak významně nižší byl výskyt hemoragického iktu při obou dávkách dabigatranu (obrázek 6). Z ostatních nežádoucích účinků se častěji objevila pouze dyspepsie (5,8 % při warfarinu a v 11,8 %, resp. 11,3 % při nižší a vyšší dávce dabigatranu).

Studie prokázala – proti standardnímu podávání warfarinu – větší účinnost i bezpečnost

Obrázek 4. Výskyt ischemické či blíže neurčené mozkové příhody u nemocných s fibrilací síní (studie RE-LY)



Obrázek 5. Výskyt hemoragické mozkové příhody u nemocných s fibrilací síní (studie RE-LY)



dabigatranu aplikovaného v dávce 2x denně 150 mg a srovnatelnou účinnost při větší bezpečnosti při dávce 2x denně 110 mg. Výsledky byly konzistentní i v podskupinové analýze, tj. u nemocných v různém riziku příhody (podle skóre CHADS₂), u mužů i žen a pod. V současné době je dabigatran v indikaci profylaxe mozkových příhod a systémové embolizace u nemocných s fibrilací síní ve schvalovacím řízení.

Účinek v léčbě akutních trombotických příhod při proximální flebotrombóze

Poslední studií, kde již máme doklady o efektu dabigatranu, je studie RE-COVER (n = 1 274,

léčba 6 měsíců po ukončení vstupní fáze léčby frakcionovaným heparinem) (7). V porovnání s warfarinem byla testována dávka 150 mg dabigatranu 2x denně. Recidiva trombotické příhody se ve warfarinové větvi objevila v 2,1 % a v dabigatranové v 2,4 % (HR pro dabigatran 1,10, CI 0,65–1,84), tj. nebyl prokázán významný rozdíl. Rovněž ve výskytu závažného krvácení nebyla prokázána významná diference (RR 0,82, CI 0,45–1,48). Výskyt nežádoucích účinků byl srovnatelný, pouze při léčbě dabigatranem se objevil mírně vyšší výskyt dyspepsie (2,9 % vs. 0,6 %). Možno tedy konstatovat, že dabigatran je v dlouhodobé prevenci recidivy trombotické příhody srovnatelně účinný i bezpečný, jako

Tabulka 1. Srovnání dabigatranu s jinými antikoagulancii

	dabigatran	warfarin	enoxaparin	rivaroxaban
mechanismus účinku	přímý reverzib. inhibitor trombinu	antivitamin K – inhib. více fakt.	nepřímý inhib. trombinu a f. Xa	přímý reverzib. inhibitor f. Xa
proléčivo	ano	ne	ne	ne
nástup účinku	2–3 hod.	3–4 dny	3–7 hod. (u opak. dávky 6–8 hod)	2–3 hod.
biol. dostupnost	6 %	100 %	92 %	80 %
bioeliminace	renální	hepatální	renální	renální i hepat.
interakce na úrovni farmakokinetické	s inhib. a induktory P-gp	s inhib. a indukt. CYP2C9	minimální riziko	s inhib. a indukt. CYP3A4 a P-gp
interakce na úrovni farmakodynamické	s ostatními antitrombotiky	s ostatními antitrombotiky	s ostatními antitrombotiky	s ostatními antitrombotiky
eliminační poločas	14–17 hod.	2–3 dny	4–5 hod.	7–11 hod.
eliminace při renální nedostatečnosti	snížená	neovlivněná	snížená	mírně snížená
eliminace při jaterním selhání	neovlivněná	snížená	neovlivněná	mírně snížená
vazba na bílkoviny	25–30 %	> 99 %	80 % (albumin)	95 %
kontraindikace v graviditě	ano	kontraindikace dávky > 5 mg/den	není	ano
antidotum	není známo	vitamin K	protamin (částečně)	není známo
způsob podání	perorálně	perorálně	parent. (s.c., i.v.)	perorálně
sledování efektu	aPTT, EC, TT (část.)	INR	aktivita anti-Xa	aktivita anti-Xa, aPTT, PT (část.)
Vysvětlivky: aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas; EC – ecarinový čas; TT – tromboplastinový čas; INR – international normalised ratio; PT – protrombinový čas; P-gp – glykoprotein P. Informace o inhibitech a induktorech isoenzymů CYP a P-gp viz: http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/				

warfarin. Rovněž pro tuto indikaci teprve probíhá schvalovací řízení.

V této indikaci též probíhá studie, v níž je porovnáván efekt dabigatranu proti placebu v dlouhodobé prevenci po ukončení standardní 6měsíční profylaxe. Výsledky této studie se očekávají na přelomu r. 2010/2011 (8).

Účinek u akutních koronárních příhod a koronárních intervencí

Antikoagulace, zpravidla v kombinaci s protidištickovou léčbou, je indikována též u akutních koronárních příhod. Ve studii RE-DEEM je (na pozadí duální léčby kyselinou acetylsalicylovou a klopido-grelem) zjišťována optimální dávka dabigatranu vedoucí k poklesu mortality a závažných kardiovaskulárních příhod u nemocných s akutními koronárními příhodami (8). Ač byla studie již ukončena, nejsou zatím zprávy o výsledku. Srovnání nefrakcionovaného heparinu a dabigatranu probíhá formou otevřené studie u nemocných při koronární intervenci. Studie zatím pokračuje (8).

Shrneme-li, pak se dabigatran-etexilát osvědčil v profylaxi trombotických a trombembolických příhod komplikujících ortopedické operace velkých kloubů, ve srovnání s enoxaparinem nebyl pozorován rozdíl v účinku či v toleranci. V této indikaci je

dabigatran schválen ke klinickému podávání. Jednou nejvýznamnější indikací antikoagulancí je prevence embolizačních mozkových příhod při fibrilaci síní. Ve srovnání s warfarinem byl dabigatran v dávce 2x denně 150 mg účinnější a mírně bezpečnější, v dávce 2x denně 110 mg byl účinek srovnatelný při nižší incidenci krvácivých příhod. Poslední prověřenou indikací je léčba akutních trombembolických příhod u proximálně lokalizovaných flebotrombóz. V této indikaci byl dabigatran srovnatelně účinný i bezpečný, jako warfarin. Na schválení použití dabigatranu v posledních dvou indikacích zatím čekáme. V indikaci léčby akutních koronárních příhod a u koronárních intervencí studie zatím probíhají.

Bezpečnost a tolerance

Každá antikoagulační léčba sebou nese riziko krvácení. Též léčba dabigatranem je zatížena rizikem krvácivých příhod. Ve srovnání s enoxaparinem je riziko krvácivých příhod srovnatelné, při porovnání s warfarinem je dokonce významně nižší. Z ostatních nežádoucích příhod byl pozorován pouze vzestup výskytu dyspepsie, jinak ve srovnání s warfarinem či enoxaparinem nebyly pozorovány častější nežádoucí účinky. Možno konstatovat, že bezpečnost a snášenlivost dabigatranu je velmi dobrá.

Monitorování účinku dabigatranu

Úvodem nutno říci, že nemáme spolehlivý test jednoznačně odrážející antikoagulační efekt dabigatranu. Částečně odráží účinek a k monitorování lze užít několik testů: aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), ecarinový test (ECT), protrombinový čas (udávaný jako INR) či tromboplastinový čas (TT). Při plné dávce dabigatranu se pohybovalo prodloužení jednotlivých časů troj- až čtyřnásobně (u aPTT a INR) nebo až desetinásobně (u ECT) (1). Není však k dispozici doporučení v jakých hodnotách by se měla terapeutická hladina pohybovat a od jaké hodnoty je možno považovat účinek za odeznělý. Srovnání s ostatními antikoagulancii je podáno v tabulce 1.

Dávkování dabigatran-etexilátu

V indikaci profylaxe trombotických komplikací v perioperačním období je doporučována dávka 220 mg jedenkrát denně, léčbu zahajujeme 1–4 hodiny po operaci 110 mg a od následujícího rána podáváme dávku plnou, tj. 220 mg. Léčba u operace kolene by měla trvat nejméně 10 dnů, u operace kyčle nejméně 4–5 týdnů.

U nemocných s renální insuficiencí, tj. s clearencí kreatininu 0,5 až 0,8 ml/sec, u nemocných léčených současně inhibitory P-gp verapamilem a amiodaronem či u osob nad

75 let věku dávku redukuje na 150 mg denně. U nemocných s renálním selháním (s clearancí kreatininu pod 0,5 ml/sec), u gravidních či kojících žen je léčba dabigatran-etexilátem kontraindikována.

Literatura

1. Stangier J, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2007; 64(3): 292–303.

2. Souhrn údajů o přípravku (EMA, 2009).

3. Eriksson BI, et al, RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007; 15; 370(9591): 949–956.

4. Eriksson BI, et RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(11): 2178–2185.

Tabulka 2. Dabigatran – souhrn

■	přímý reverzibilní kompet. inhibitor trombinu
■	perorální, dávk. 1x/den bez nutnosti titrace
■	rychlý nástup účinku (t _{max} 1–3 h)
■	spolehlivý účinek při podání 1–2x/den (t _{1/2} 12–17 h) bez nutnosti monitorace
■	renální eliminace, nízké riziko interakce s léky (není metabolizován CYP450, substrátem P-gp)
■	srovnatelný efekt v prev. TEN jako enoxaparin
■	srovnatelný efekt v léčbě TEN jako warfarin
■	v dávce 2 x 150 mg lepší efekt než warfarin v profylaxi trombembol. příhody při fibrilaci síní

5. Wolowacz SE, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2009; 101(1): 77–85.

6. Connolly SJ, et RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361(12): 1139–1151.

7. Schulman S, et RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 361(24): 2342–2352.

8. ClinicalTrials.gov registry.

Článek přijat redakcí: 4. 1. 2010
Článek přijat k publikaci: 13. 1. 2010

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.
Ústav farmakologie 3. LF UK Praha
Ruská 87, 101 00 Praha 10
jbult@lf1.cuni.cz